

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №3

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@rbls-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «Определение возможностей повышения уровня ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии»

19 мая 2017 г. в Москве состоялся Национальный научный совет экспертов, посвященный определению современных тенденций лечения и значению вальпроевой кислоты в повышении уровня ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии.

Во всем мире, по данным различных исследований, эпилепсией страдают от 50 до 70 миллионов человек [1,2]. Эпилепсия считается одним из самых распространенных и перспективных неврологических заболеваний в глобальных масштабах. Доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися приступами или потребностью в лечении) на данный момент составляет от 4 до 14 на 1000 человек [1]. По официальной статистике, в России зарегистрировано более 350 тысяч пациентов, страдающих эпилепсией [3]. При этом считается, что парциальной формой эпилепсии страдает от 60 до 80% пациентов [4,5].

ВОЗ в 2015 г. была подписана резолюция по снижению бремени эпилепсии с рекомендациями по уменьшению стигматизации пациентов и улучшению результатов лечения [6]. Однако большинство специалистов сходятся во мнении о том, что множество вопросов, касающихся диагностики, лечения и социальной адаптации пациентов с эпилепсией до сих пор не нашли своего решения.

Как известно, при правильном подборе медикаментозной терапии в абсолютном большинстве случаев эпилепсия является заболеванием контролируемым, поэтому целью лечения эпилепсии является достижение ремиссии, то есть полного отсутствия приступов в течение 12 месяцев. Однако, по статистическим данным, в последнее время менее 20% пациентов с эпилепсией в России достигают ремиссии [7]. При этом, по данным ВОЗ, 70% пациентов с эпилепсией могут ее достичь [1].

С целью определения проблем, с которыми связан низкий уровень ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии в РФ, способов их решения, а также для определения современных тенденций лечения парциальных эпилепсий был проведен совет экспертов при участии ведущих российских специалистов-эпилептологов.

В первую очередь следует отметить, что ремиссия эпилепсии – особый период лечения этого заболевания, поскольку всегда имеется угроза ее срыва. Этому способствует психологическое расслабление как врача, так и больного и даже «усталость» от лечения. Задача – сохранить комплаентность. Этому способствуют выработка у больного активной копинг-стратегии, официальная приверженность к партнерской и при необходимости договорной модели взаимодействия врача и пациента/представителя [16]. При выборе лекарственного препарата следует исходить из клинической картины, данных электроэнцефалографического исследования, поскольку дефиниция как формы эпилепсии, так и типов эпилептических припадков основана на клинико-ЭЭГ-критериях. Также важны данные нейровизуализационных методов исследования. Подбор антиэпилептических препаратов (АЭП) проводится сугубо индивидуально – оптимально с учетом критерия Международной Противоэпилептической Лиги (МПЭЛ) «терапевтическая доза – интервал концентрации лекарственных веществ, при котором наблюдается наиболее выраженный клинический эффект у данного больного и в силу этого единственно возможный персональный». Также при подборе медикаментозной терапии эпилепсии следует руководствоваться российскими и мировыми рекомендациями по ведению пациентов с эпилепсией и принимать во внимание обзор Международной Противозаболевающей Лиги с оценкой уровня доказательности исследований лекарственных препаратов, который зачастую ошибочно рассматривают как рекомендации по выбору первого препарата для лечения эпилепсии.

Неадекватный выбор стартового АЭП негативно сказывается на перспективе контроля эпилепсии в последующем, является одним из значимых механизмов формирования фармакорезистентности и толерантности.

Практика назначения стартового препарата для лечения эпилепсии в РФ — абсолютный приоритет АЭП узкого спектра действия, основным механизмом действия которых является блокада натриевых каналов (карбамазепин (КБЗ) составляет 70-90% и более назначений неврологами широкого профиля). Между тем, до 70% всех агграваций эпилепсии связаны с применением КБЗ и фенитоина, которых можно избежать, более тщательно подходу к подбору фармакотерапии. В российской практике в связи с низкой обеспеченностью специализированной помощи больных эпилепсией не составляет исключения применение аггравировующих АЭП, иногда на протяжении многих лет, в режимах моно- и политерапии.

В этой связи следует отметить, что основополагающими регламентированными принципами в лечении эпилепсии являются: выбор АЭП строго в соответствии с формой эпилепсии и типом (электроклинической характеристикой) приступов и недопустимость применения АЭП с высоким потенциалом аггравации и узким спектром терапевтической эффективности в режимах недифференцированной терапии. Препаратами стартового выбора при отсутствии четкой электро-клинической характеристики эпилептического синдрома должны быть АЭП широкого спектра действия с минимальным потенциалом аггравации приступов (вальпроовая кислота — ВПА, топирамат — ТПМ, леветирацетам — ЛЕВ, зонисамид — ЗНС, ламотриджин — ЛТЖ). Некоторые из них отвечают требованиям «широта действия — мишень», где их эффективность достигает 80% и более, в частности вальпроаты при идиопатической эпилепсии (генерализованные тонико-клонические припадки пробуждения, абсансы, некоторые формы миоклонической эпилепсии [15].

Следует отметить, что на данный момент нет «безопасных» АЭП и все препараты данной группы обладают риском тератогенного эффекта. При подборе лекарственного препарата девочкам, девушкам и беременным женщинам врач вынужден руководствоваться принципом соотношения «польза/риск», когда потенциальная польза от применения препарата должна преобладать над возможным риском, а также ориентироваться на данные международных регистров. Согласно последним данным по регистрам, наибольшим риском тератогенного эффекта обладают препараты вальпроовой кислоты и фенитоин, а наименьшим — ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин.

В рамках совета экспертов был детально рассмотрен вопрос о ведении пожилых пациентов с эпилепсией, которые помимо терапии АЭП принимают множество других препаратов. В данной ситуации следует помнить о потенциальных лекарственных взаимодействиях, детально рассмотренных в публикации, посвященной общим принципам выбора фармакотерапии [9] и, конечно же, о вопросе привержен-

ности лечению. Всегда следует отдавать предпочтение пролонгированным лекарственным формам, позволяющим сократить прием препарата до 1-2 раз в сутки и неметаболизирующим АЭП, лишенным лекарственного взаимодействия.

Как было показано в ряде исследований, не только само заболевание эпилепсией связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, но и применение антиконвульсантов, механизм действия которых связан с влиянием на Na^+ и Ca^{2+} -каналы, что повышает эти риски, вплоть до внезапной сердечной смерти. В связи с этим к применению данных препаратов (в частности фенитоина и КБЗ) следует подходить с особой осторожностью [10,11].

При рассмотрении вопроса о сопутствующей патологии нельзя упускать из виду психические расстройства. Так, у больных эпилепсией первое место среди данной патологии занимают аффективные расстройства — депрессия, суицидальные наклонности, тревожные расстройства. Аффективные расстройства встречаются примерно у 30% пациентов, страдающих эпилепсией, что сильно превышает средние цифры по популяции (около 15%) [15,17]. У данной группы пациентов стоит рассмотреть вариант назначения препарата, обладающего нормотимическим эффектом. К данной группе препаратов относятся препараты ВПА, КБЗ, ЛТЖ.

Не менее важным моментом в лечении эпилепсии являются биоэтические проблемы, включающие в себя множество аспектов. Вопрос переключения является наиболее сложным в этическом плане этапом терапии эпилепсии. «Любое медицинское вмешательство должно осуществляться только с информированного согласия больного на основе надлежащей информации», — говорится в статье 6 Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека. Переключение с одного препарата на другой (с референтного на воспроизведенный или наоборот) при хорошо контролируемой эпилепсии не рекомендуется, поскольку возможные риски в этой ситуации этически не могут быть оправданы [14].

По итогам детального обсуждения принципов лечения парциальных форм эпилепсии и ситуации с их фармакотерапией в РФ предложена наиболее целесообразная, с точки зрения членов совета экспертов, терапевтическая тактика при этой патологии. Были приняты во внимание российские и мировые рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией, данные по сравнительной эффективности и безопасности различных антиэпилептических препаратов, зарегистрированных в России для монотерапии фокальных эпилепсий, в т.ч. вальпроовой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина и топирамата. С учетом отсутствия информации о контролируемых клинических исследованиях с использованием воспроизведенных препаратов (дженериков) авторами рассматривались только оригинальные препараты. В предварительном

обсуждении было констатировано общее согласие по следующим положениям:

1. Ведущим фактором, определяющим качество и эффективность лечения парциальных эпилепсий, является адекватный и своевременный выбор первого препарата.

2. При выборе лекарственного препарата следует руководствоваться российскими и мировыми рекомендациями по ведению пациентов с эпилепсией, а также принимать во внимание обзор Международной Противозепилептической Лиги с оценкой уровня доказательности исследований лекарственных препаратов.

3. Выбор препарата в отсутствие доказанных преимуществ эффективности должен быть основан на соотношении безопасности и переносимости, фармакокинетических свойствах, фармацевтической формы и стоимости.

4. При выборе препарата всегда стоит особое внимание уделять вопросам приверженности пациента лечению и поддержанию постоянного уровня лекарственного препарата в крови, то есть следует отдавать предпочтение лекарственным формам с замедленным высвобождением, позволяющим применять препарат минимальное количество раз в сутки (1-2 раза).

5. При назначении АЭП пациенткам всегда следует проводить взвешенную оценку «польза/риск» и предпочтительно выбирать препараты, обладающие наименьшим тератогенным потенциалом.

6. Важным вопросом при выборе первого препарата, особенно у больных с частыми эпилептическими приступами, является темп титрования дозы, от которого зависит время, необходимое для достижения лечебного эффекта.

7. При подборе препарата стоит учитывать сопутствующую патологию и механизм действия лекарственных препаратов. Например, блокаторы натриевых/кальциевых каналов (в частности, карбамазепин, фенитоин и габапентин) достоверно повышают риск внезапной сердечной смерти, и стоит с осторожностью назначать их у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые риски; у пожилых пациентов предпочтительны неметаболизирующиеся ПЭП.

8. Учитывая повышенный риск развития аффективных расстройств, склонности к депрессии, суицидальных наклонностей (риск суицида у больных эпилепсией выше в 8-10 раз по сравнению с общепопуляционным), следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим нормотимическим эффектом (вальпроевая кислота, окскарбазепин, карбамазепин, ламотриджин);

9. При подозрении на возможное сочетание парциальных форм эпилепсии с генерализованными, при неклассифицируемых приступах или отсутствии адекватной электро-клинической характеристики приступов следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим широким спектром действия, с наименьшим риском аггравации приступов, например, препаратам вальпроевой кислоты.

Литература:

1. Сайт ВОЗ. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>. Дата обращения: 19.05.2017.
2. Singh A., Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016 Nov; 34 (4): 837-847.
3. Заболеваемость всего населения России в 2015 г. Статистические материалы (Ч. II). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrav-rossii>. Дата обращения: 19.05.2017.
4. Yu Lawrence X., Li Bing. FDA Bioequivalence Standards. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series.* 2014; 194.
5. Гехт А. Б., Мильчакова Л. Е., Чурилин Ю. Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2006; 3-7.
6. WHO. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. 2 February 2015.
7. Guekht A. et al. The direct costs of epilepsy in Russia. A prospective cost-of-illness study from a single center in Moscow. *Epilepsy & Behavior* 64. 2016; 122-126.
8. Keränen T., Sillanpää M., Riekkinen P. J. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia.* 1988 Jan-Feb; 29 (1): 1-7.
9. Карлов В. А., Гехт А. Б., Власов П. Н., Лебедева А. В. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2016; 116 (6): 109-114.
10. Bauer P. R., Novy J., Keezer M. R., Bell G. S. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic drugs. *Heart.* 2015 Jan; 101 (1): 83.
11. Bardai A., Blom M. T., van Noord C., Verhamme K. M., Sturkenboom M. C., Tan H. L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart.* 2015 Jan; 101 (1): 17-22.
12. Strine T. W., Kobau R., Chapman D. P. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia.* 2005 Jul; 46 (7): 1133-9.
13. Wrench J., Wilson S. J., Bladin P. F. Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections. *Epilepsia.* 2004 May; 45 (5): 534-43.
14. Рекомендации Экспертного Совета Российской Противозепилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (1): 21-23.
15. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
16. Михаловска-Карлова. «Биоэтика в российской неврологии и эпилептологии». *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2016; 116: 9; Специальный выпуск 2, «Эпилепсия»: 95-100.
17. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2009; 256 с.

Экспертный совет

Председатель – *Карлов Владимир Алексеевич* – д.м.н., член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, почетный президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».

Участники:

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, председатель Российской Противозепилептической Лиги, член президиума правления Всероссийского общества неврологов;

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова;

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова;

Калинин Владимир Вениаминович – д.м.н., профессор, руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии;

Ковалева Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова;

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова;

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна – д.м.н., академик РАН, д.ф.н., профессор, заведующая курсом биоэтики Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова;

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, заслуженный работник здравоохранения МО.